

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/48</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/20548</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 12. Juni 1997 (12.06.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/05281 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 29. November 1996 (29.11.96) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 45 043.4 2. December 1995 (02.12.95) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> R.P. SCHERER GMBH [DE/DE]; Postfach 12 43, D-69402 Eberbach (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> LUCKS, Jörn-Stefan [DE/DE]; Von-Göler-Weg 10, D-69412 Eberbach (DE). FISCHER, Gerhard [DE/DE]; Hohenstaufenstrasse 28/1, D-69412 Eberbach (DE). <b>(74) Anwälte:</b> WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION <b>(54) Bezeichnung:</b> PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR ORALEN ANWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns pharmaceutical preparations for oral administration in liquid-filled soft gelatin capsules. The preparations are characterized in that the active substance is dissolved in a single-phase system containing, in each case relative to the system free from active substance, between 1 and 20 wt.% pharmaceutically compatible polyols and/or benzyl alcohol, between 1 and 20 wt.% of one or a plurality of surfactants, between 79 and 98 wt.% of one or a plurality of co-surfactants, less than 5 wt.% ethanol and less than 10 wt.% water.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die pharmazeutischen Präparate zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst ist in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MD	Republik Moldau	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
EE	Estland	ML	Mali	UG	Uganda
ES	Spanien	MN	Mongolei	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MR	Mauretanien	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MW	Malawi	VN	Vietnam
GA	Gabon				

Pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung  
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Flüssigbefüllte Gelatinekapseln zur oralen Anwendung werden entweder als Weichgelatinekapseln nach dem Rotary-Die-Verfahren oder als Hartgelatinekapseln in der Form hergestellt, daß das Kapselfüllgut über eine geeignete Dosiereinrichtung in die vorgefertigten leeren Kapseln eindosiert wird. Die Wahl des für den Wirkstoff jeweils bestgeeigneten Trägermediums richtet sich nach der Unbedenklichkeit, der technischen Verarbeitungsfähigkeit, der physikalischen und chemischen Stabilität der Kapseln und der Wirksamkeit des Endproduktes.

Für die Wirksamkeit im Endprodukt ist es wichtig, daß die Wirkstoffe nach der Einnahme die bestmögliche Bioverfügbarkeit aufweisen. Um eine gute Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, haben sich einphasige Systeme bewährt, in denen der Wirkstoff gelöst ist und die bei Kontakt mit den gastrointestinalen Flüssigkeiten zu keinen spontanen Ausfällungen des Wirkstoffes führen.

So beschreibt die EP-A-0 257 386 ein Gemisch aus mindestens 5 % Ethanol und mindestens 20 % Partialglyceriden. Der Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, daß Ethanol als Lösungsmittel in ausreichender Konzentration nur dann in Gelatinekapseln abgefüllt werden kann, wenn das Cosolvents eine hinreichend hohe Konzentration an Partialglyceriden zugesetzt werden. Wie die Beispiele der Anmeldung zeigen, ist es zwar möglich physikalisch stabile Kapseln zu erhalten. Ein erheblicher Verlust an Ethanol im Füllgut ist aber immer vorhanden, der dazu zwingt Verdunstungsverluste an Ethanol vor der Verkapselung und migrationsbedingte Verluste bei der Trocknung durch entsprechende Produktionszuschläge auszugleichen.

Die EP-A-0 152 945 beschreibt pharmazeutische Mehrkomponentensysteme aus bis zu 70 % Öl, 2 bis 60 % Emulgator, bis zu 78 % Co-Emulgator und gegebenenfalls bis zu 85 % Wasser. Der Unterschied zwischen Emulgatoren und Co-Emulgatoren bzw. Tensiden und Co-Tensiden ist der sogenannte HLB-Wert, der über oder unter 8 liegt; vgl. Seite 5, Zeilen 13 bis 15. Das beschriebene System enthält Wasser und eine Reihe von Hilfsstoffen, die in erster Linie für die dermale Anwendung geeignet sind. Das Vorhandensein von Wasser schränkt die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Formulierung ein. Weiterhin verursacht Wasser Wechselwirkungen mit der Kapselhülle und ist daher zur Formulierung von Kapseln ungeeignet.

Die DE 39 27 113 A1 beschreibt ein Mittel, welches zwei schwerlösliche Wirkstoffe, nämlich Ibuprofen und Codein nur teilweise gelöst, aber teilweise suspendiert in einem System enthält, welches ausschließlich aus Tensiden besteht mit einem HLB-Wert größer als 8. Dieses System bereitet bei der Verkapselung in Weichgelatine-Kapseln Probleme, die durch den hohen Anteil von ungelösten Wirkstoffen etwas vermindert werden. Es handelt sich um ein mehrphasiges System, welches obendrein keine Co-Tenside enthält.

Die DE 36 11 467 A1 enthält den Wirkstoff Hymecromon teils gelöst, teils in nicht kristalliner Form suspendiert in einem Gemisch aus Polyalkylenglycol, einem Tensid und Propandiol. Es handelt sich um ein mehrphasiges System.

Die DD 298 351 A5 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer carrierabhängigen Arzneiform, bei der der Wirkstoff in einen niederen mehrwertigen Alkohol C3 bis C6 gelöst wird, dann gemeinsam mit 1 bis 3 Carriersubstanzen in eine Schmelzphase übergeführt wird und nach dem Prinzip der Liquidabfüllung in Gelatine-Kapseln eingebracht wird, wobei die Schmelzerstarrung mit einer gesättigten organischen Säure durchgeführt wird. Sofern Tenside verwendet werden, handelt es sich

vorzugsweise um solche mit einem HLB-Wert zwischen 10 und 50; vgl. Anspruch 3. Es handelt sich um ein System, das für Weichgelatine kapseln nicht geeignet ist.

Die US 5,281,420 beschreibt eine feste Dispersion des Wirkstoffes Tebufelone in einem Tensid. Vorzugsweise soll dabei der HLB-Wert größer als 14 sein; vgl. Anspruch 4. Es handelt sich um ein mehrphasiges System, das obendrein nur für Gelatine kapseln geeignet ist.

Die WO 94/23733 beschreibt eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, enthaltend Ciclosporin als Wirkstoff und einen Alkylenpolyether oder -ester, wobei der HLB-Wert der eingesetzten Komponente B mindestens 10 betragen muß. Diese Zubereitung wird gemäß Anspruch 7 vorzugsweise als Hartgelatine kapseln oder in Form einer Tablette hergestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Versuche, diese Rezepturen in Weichgelatine kapseln einzubringen, gescheitert sind.

Die DE-A-43 22 836 beschreibt eine Trägerzusammensetzung aus einem oder mehreren Polyglycerinfettsäureestern oder Sorbitanfettsäureestern, einem pharmazeutisch gebräuchlichen Öl und einem nicht-ionischen Tensid mit einem HLB Wert von mindestens 10 für die Formulierung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen. Konzentrationen von 20 bis 45 % nicht-ionischer Tenside mit einem HLB Wert von mindestens 10 werden bevorzugt. In den Beispielen 2 und 3 werden sogar mehr als 50 % Tensidkonzentration beschrieben. In Sucker, Fuchs, Speiser: Pharmazeutische Technologie, zweite Auflage, Seite 342, ist beschrieben, daß höhere Anteile von Tensiden erhöhte verarbeitungstechnische Probleme bei der Kapselnahtbildung mit sich bringen. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Ausschuß durch offene Kapseln, so daß derartig hohe Tensidkonzentrationen für die Formulierung von Kapseln nicht in Frage kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher das Zurverfügungstellen eines Trägersystems für Arzneistoffe, welches auf den Zusatz größerer Mengen von Tensiden verzichtet, die bekanntlich die Nahtbildung von Weichgelatine kapseln stören, wobei ohne den leicht verdunstenden Träger Ethanol gearbeitet werden soll. Primär soll auch möglichst wenig oder kein Wasser enthalten sein, welches mit der Kapselhülle in Wechselwirkung treten kann. Dennoch soll dieses Trägersystem in hohe Lösekraft für pharmazeutische Wirkstoffe aufweisen und beim Vermischen mit Wasser keine spontane Rekristallisation des Wirkstoffes zulassen.

Diese Aufgabe kann jetzt überraschend einfach gelöst werden dadurch, daß der Wirkstoff gelöst ist in einem einphasigen System enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.

Als Polyole werden bevorzugt eingesetzt die pharmazeutisch brauchbaren und unbedenklichen Polyole wie Glycerol, Propan-diol oder Polyethylenglycole mit einem Molekulargewicht von 300 bis 1.000. Vorzugsweise werden sie in Mengen zwischen 2,5 und 12,5 Gew.-% bezogen auf die wirkstofffreie Lösung eingesetzt. Weiterhin können diese Polyole ganz oder teilweise durch Benzylalkohol ersetzt werden.

Als Tenside werden vorzugsweise eingesetzt Blockpolymere von Polyoxiethylen und Polyoxipropylen, wie z.B. Pluronic<sup>R</sup>, Polyoxyricinolfettsäureester, wie z.B. Cremophor<sup>R</sup>, Polysorbate, wie z.B. Tween<sup>R</sup>, Polyoxiethylenfettsäureester, wie z.B. Myrj<sup>R</sup>, Polyoxiethylenglycerinmonoester, wie z.B. verschiedene Typen aus der Tagat<sup>R</sup>-Reihe. Diese Tenside werden vorzugsweise in Mengen von 5 bis 15 Gew.-% bezogen auf die wirkstofffreie Mischung eingesetzt.

Als Co-Tenside werden vorzugsweise eingesetzt Partialglyceride von gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C6 bis C20. Derartige Produkte werden unter den Warenzeichen Inwitor<sup>R</sup>, Softigen<sup>R</sup>, Rilanit<sup>R</sup>, Tegomuls<sup>R</sup> und Capmul<sup>R</sup> vertrieben. Weiterhin sind geeignet acetylierte Partialglyceride, wie z.B. Myracet<sup>R</sup>, und Sorbitanfettsäureester, wie z.B. Produkte aus der Span<sup>R</sup>-Reihe. Diese Substanzen werden vorzugsweise in Mengen von 79 bis 90 Gew.-% eingesetzt.

Auf den Zusatz von Ethanol und/oder Wasser wird vorzugsweise ganz verzichtet. Dennoch sind geringe Mengen in diese Lösungsmittel zulässig, ohne das gute Ergebnis zu gefährden. Auf alle Fälle sollten die Mengen dieser Lösungsmittel nur unter 5 Gew.-% bzw. 10 Gew.-% bezogen auf das einphasige System vorhanden sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur oralen Anwendung in flüssigbefüllten Weichgelatine kapseln ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst wird in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser, und in an sich bekannter Weise in Gelatine kapseln abgefüllt wird.

Vorzugsweise wird dieses System hergestellt, indem die Komponenten in einem Rührwerksbehälter vorgemischt werden. In diesem fertigen Lösungsmittelsystem werden dann die jeweiligen pharmazeutischen Wirkstoffe gelöst. Diese Lösung wird vorzugsweise filtriert und entlüftet und dann in üblicher Weise in Weichgelatinekapseln eingetragen. Vorzugsweise kommt hierbei das Rotary-Die-Verfahren zur Anwendung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsversuche näher erläutert.

Beispiel 1 (Placebolösung)

Benzylalkohol	5 %
Glycerol	5 %
mittelkettige Partialglyceride (Inwitor 988) <sup>R</sup>	80 %
Tween 80 <sup>R</sup>	10 %

Diese Mischung wird in an sich bekannter Weise zu Weichgelatine kapseln weiterverarbeitet. Die Kapseln sind physikalisch stabil. In Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit sind sie selbstemulgierend.

Vergleichsbeispiel 1

Benzylalkohol	5 %
Glycerol	5 %
mittelkettige Partialglyceride (Inwitor 988) <sup>R</sup>	35 %
Tween 80 <sup>R</sup>	55 %

Das Gemisch dieser Komponenten ergab bei der Einfüllung in Weichgelatine kapseln gravierende Produktionsprobleme. Es entstanden offene Kapseln infolge ungenügender Nahtbildung. In Kontakt mit wenig Wasser entsteht nur eine grobe Emulsion.

Beispiel 2

Dextromethorphan	10 %
Polyethylenglykol 400	6 %
Ethanol	4 %
Tegomuls <sup>R</sup>	75 %
Cremophor RH 40 <sup>R</sup>	5 %



Diese Mischung ließ sich in an sich bekannter Weise zu Weichgelatine kapseln verarbeiten. Es resultierten physikalisch stabile Kapseln, die in Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit selbstemulgierend sind.

#### Vergleichsbeispiel 2

Dextromethorphan	10 %
Polyethylenglykol 400	6 %
Ethanol	30 %
Tegomuls <sup>R</sup>	44 %
Cremophor RH 40 <sup>R</sup>	10 %

Bereits bei der Produktion von Weichgelatine kapseln aus dieser Lösung kam es zu einem Verlust von 20 % der eingesetzten Ethanolmenge. Bei der Trocknung der Weichgelatine kapseln wurde der Verlust von weiteren 35 % des eingesetzten Ethanols festgestellt.

Diese Kapseln mußten in Aluminium-Blister verpackt werden, um weiteren Gewichtsverlust zu vermeiden. Diese Verpackung gestattet es nicht, die Kapseln dem Verbraucher in der Weise anzubieten, daß er ohne Öffnung der Packung die klare transparente Wirkstofflösung sehen kann.

#### Beispiel 3

Indometacin	5 %
Inwitor 742 <sup>R</sup>	78 %
Tagat O <sub>2</sub>	7 %
Propandiol	10 %

Diese Mischung ließ sich problemlos zu Weichgelatine kapseln weiterverarbeiten. In Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit kam es zur Ausbildung eines tyndallisierenden Systems.

Vergleichsbeispiel 3

Indometacin	5 %
Inwitor 742 <sup>R</sup>	43 %
Tagat O <sub>2</sub>	20 %
Propandiol	15 %
Wasser	17 %

Bei der Herstellung von Weichgelatine kapseln wurde nach der Trocknung eine massive Deformation insbesondere im Bereich der Kapselnaht festgestellt. Dies ist erklärbar dadurch, daß das im Füllgut enthaltende Wasser herausgetrocknet wird, so daß es zu einer Volumenkonzentration kommt, in deren Folge die Kapselhülle sich deformiert.

Bei der Abfüllung dieser Zubereitung in Hartgelatine kapseln kam es durch den Wasseranteil zunächst zu einem Erweichen der Kapselhülle, in deren Folge bei einem anschließenden Trocknungsprozeß die Kapseln entweder stark deformieren oder die Kapselwand sogar aufbricht und Füllgut austritt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst vorliegt in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.
2. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Polyolen 2,5 bis 12,5 Gew.-% beträgt.
3. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Tensiden 5 bis 15 Gew.-% beträgt.
4. Pharmazeutische Präparate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Co-Tensiden 79 bis 90 Gew.-% beträgt.
5. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst wird in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser, und in an sich bekannter Weise in Gelatine kapseln abgefüllt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Polyolen 2,5 bis 12,5 Gew.-% beträgt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Tensiden 5 bis 15 Gew.-% beträgt.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Co-Tensiden 79 bis 90 Gew.-% beträgt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 96/05281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 517 412 A (MERCK, SHARP AND DOHME) 9 December 1992 see claims 1,2,4,6,7,10,12 see page 3, line 45 - line 48 see page 5, line 1 - line 4 see page 6, line 19 - line 34 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 1997

Date of mailing of the international search report

26.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

Internal Application No.

PCT/EP 96/05281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 517412 A	09-12-92	AU 1766592 A WO 9221348 A	08-01-93 10-12-92
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/05281

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 517 412 A (MERCK, SHARP AND DOHME) 9. Dezember 1992 siehe Ansprüche 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12 siehe Seite 3, Zeile 45 - Zeile 48 siehe Seite 5, Zeile 1 - Zeile 4 siehe Seite 6, Zeile 19 - Zeile 34 -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26.03.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 96/05281

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)





**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/48</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/20548</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Juni 1997 (12.06.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05281</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1996 (29.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 043.4      2. December 1995 (02.12.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): R.P. SCHERER GMBH [DE/DE]; Postfach 12 43, D-69402 Eberbach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUCKS, Jörn-Stefan [DE/DE]; Von-Göler-Weg 10, D-69412 Eberbach (DE). FISCHER, Gerhard [DE/DE]; Hohenstaufenstrasse 28/1, D-69412 Eberbach (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05281</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1996 (29.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 043.4      2. December 1995 (02.12.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): R.P. SCHERER GMBH [DE/DE]; Postfach 12 43, D-69402 Eberbach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUCKS, Jörn-Stefan [DE/DE]; Von-Göler-Weg 10, D-69412 Eberbach (DE). FISCHER, Gerhard [DE/DE]; Hohenstaufenstrasse 28/1, D-69412 Eberbach (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05281</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1996 (29.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 043.4      2. December 1995 (02.12.95)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): R.P. SCHERER GMBH [DE/DE]; Postfach 12 43, D-69402 Eberbach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUCKS, Jörn-Stefan [DE/DE]; Von-Göler-Weg 10, D-69412 Eberbach (DE). FISCHER, Gerhard [DE/DE]; Hohenstaufenstrasse 28/1, D-69412 Eberbach (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR ORALEN ANWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns pharmaceutical preparations for oral administration in liquid-filled soft gelatin capsules. The preparations are characterized in that the active substance is dissolved in a single-phase system containing, in each case relative to the system free from active substance, between 1 and 20 wt.% pharmaceutically compatible polyols and/or benzyl alcohol, between 1 and 20 wt.% of one or a plurality of surfactants, between 79 and 98 wt.% of one or a plurality of co-surfactants, less than 5 wt.% ethanol and less than 10 wt.% water.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die pharmazeutischen Präparate zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst ist in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.</p>				

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung  
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Flüssigbefüllte Gelatinekapseln zur oralen Anwendung werden entweder als Weichgelatinekapseln nach dem Rotary-Die-Verfahren oder als Hartgelatinekapseln in der Form hergestellt, daß das Kapselfüllgut über eine geeignete Dosiereinrichtung in die vorgefertigten leeren Kapseln eindosiert wird. Die Wahl des für den Wirkstoff jeweils bestgeeigneten Trägermediums richtet sich nach der Unbedenklichkeit, der technischen Verarbeitungsfähigkeit, der physikalischen und chemischen Stabilität der Kapseln und der Wirksamkeit des Endproduktes.

Für die Wirksamkeit im Endprodukt ist es wichtig, daß die Wirkstoffe nach der Einnahme die bestmögliche Bioverfügbarkeit aufweisen. Um eine gute Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, haben sich einphasige Systeme bewährt, in denen der Wirkstoff gelöst ist und die bei Kontakt mit den gastrointestinalen Flüssigkeiten zu keinen spontanen Ausfällungen des Wirkstoffes führen.

So beschreibt die EP-A-0 257 386 ein Gemisch aus mindestens 5 % Ethanol und mindestens 20 % Partialglyceriden. Der Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, daß Ethanol als Lösungsmittel in ausreichender Konzentration nur dann in Gelatinekapseln abgefüllt werden kann, wenn das Cosolvents eine hinreichend hohe Konzentration an Partialglyceriden zugesetzt werden. Wie die Beispiele der Anmeldung zeigen, ist es zwar möglich physikalisch stabile Kapseln zu erhalten. Ein erheblicher Verlust an Ethanol im Füllgut ist aber immer vorhanden, der dazu zwingt Verdunstungsverluste an Ethanol vor der Verkapselung und migrationsbedingte Verluste bei der Trocknung durch entsprechende Produktionszuschläge auszugleichen.

Die EP-A-0 152 945 beschreibt pharmazeutische Mehrkomponentensysteme aus bis zu 70 % Öl, 2 bis 60 % Emulgator, bis zu 78 % Co-Emulgator und gegebenenfalls bis zu 85 % Wasser. Der Unterschied zwischen Emulgatoren und Co-Emulgatoren bzw. Tensiden und Co-Tensiden ist der sogenannte HLB-Wert, der über oder unter 8 liegt; vgl. Seite 5, Zeilen 13 bis 15. Das beschriebene System enthält Wasser und eine Reihe von Hilfsstoffen, die in erster Linie für die dermale Anwendung geeignet sind. Das Vorhandensein von Wasser schränkt die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Formulierung ein. Weiterhin verursacht Wasser Wechselwirkungen mit der Kapselhülle und ist daher zur Formulierung von Kapseln ungeeignet.

Die DE 39 27 113 A1 beschreibt ein Mittel, welches zwei schwerlösliche Wirkstoffe, nämlich Ibuprofen und Codein nur teilweise gelöst, aber teilweise suspendiert in einem System enthält, welches ausschließlich aus Tensiden besteht mit einem HLB-Wert größer als 8. Dieses System bereitet bei der Verkapselung in Weichgelatine-Kapseln Probleme, die durch den hohen Anteil von ungelösten Wirkstoffen etwas vermindert werden. Es handelt sich um ein mehrphasiges System, welches obendrein keine Co-Tenside enthält.

Die DE 36 11 467 A1 enthält den Wirkstoff Hymecromon teils gelöst, teils in nicht kristalliner Form suspendiert in einem Gemisch aus Polyalkylenglycol, einem Tensid und Propandiol. Es handelt sich um ein mehrphasiges System.

Die DD 298 351 A5 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer carrierabhängigen Arzneiform, bei der der Wirkstoff in einen niederen mehrwertigen Alkohol C3 bis C6 gelöst wird, dann gemeinsam mit 1 bis 3 Carriersubstanzen in eine Schmelzphase übergeführt wird und nach dem Prinzip der Liquidabfüllung in Gelatine-Kapseln eingebracht wird, wobei die Schmelzerstarrung mit einer gesättigten organischen Säure durchgeführt wird. Sofern Tenside verwendet werden, handelt es sich

vorzugsweise um solche mit einem HLB-Wert zwischen 10 und 50; vgl. Anspruch 3. Es handelt sich um ein System, das für Weichgelatine kapseln nicht geeignet ist.

Die US 5,281,420 beschreibt eine feste Dispersion des Wirkstoffes Tebufelone in einem Tensid. Vorzugsweise soll dabei der HLB-Wert größer als 14 sein; vgl. Anspruch 4. Es handelt sich um ein mehrphasiges System, das obendrein nur für Gelatine kapseln geeignet ist.

Die WO 94/23733 beschreibt eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, enthaltend Ciclosporin als Wirkstoff und einen Alkylenpolyether oder -ester, wobei der HLB-Wert der eingesetzten Komponente B mindestens 10 betragen muß. Diese Zubereitung wird gemäß Anspruch 7 vorzugsweise als Hartgelatine kapseln oder in Form einer Tablette hergestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Versuche, diese Rezepturen in Weichgelatine kapseln einzubringen, gescheitert sind.

Die DE-A-43 22 836 beschreibt eine Trägerzusammensetzung aus einem oder mehreren Polyglycerinfettsäureestern oder Sorbitanfettsäureestern, einem pharmazeutisch gebräuchlichen Öl und einem nicht-ionischen Tensid mit einem HLB Wert von mindestens 10 für die Formulierung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen. Konzentrationen von 20 bis 45 % nicht-ionischer Tenside mit einem HLB Wert von mindestens 10 werden bevorzugt. In den Beispielen 2 und 3 werden sogar mehr als 50 % Tensidkonzentration beschrieben. In Sucker, Fuchs, Speiser: Pharmazeutische Technologie, zweite Auflage, Seite 342, ist beschrieben, daß höhere Anteile von Tensiden erhöhte verarbeitungstechnische Probleme bei der Kapselnahtbildung mit sich bringen. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Ausschuß durch offene Kapseln, so daß derartig hohe Tensidkonzentrationen für die Formulierung von Kapseln nicht in Frage kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher das Zurverfügungstellen eines Trägersystems für Arzneistoffe, welches auf den Zusatz größerer Mengen von Tensiden verzichtet, die bekanntlich die Nahtbildung von Weichgelatine kapseln stören, wobei ohne den leicht verdunstenden Träger Ethanol gearbeitet werden soll. Primär soll auch möglichst wenig oder kein Wasser enthalten sein, welches mit der Kapselhülle in Wechselwirkung treten kann. Dennoch soll dieses Trägersystem in hohe Lösekraft für pharmazeutische Wirkstoffe aufweisen und beim Vermischen mit Wasser keine spontane Rekristallisation des Wirkstoffes zulassen.

Diese Aufgabe kann jetzt überraschend einfach gelöst werden dadurch, daß der Wirkstoff gelöst ist in einem einphasigen System enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.

Als Polyole werden bevorzugt eingesetzt die pharmazeutisch brauchbaren und unbedenklichen Polyole wie Glycerol, Propan-diol oder Polyethylenglycole mit einem Molekulargewicht von 300 bis 1.000. Vorzugsweise werden sie in Mengen zwischen 2,5 und 12,5 Gew.-% bezogen auf die wirkstofffreie Lösung eingesetzt. Weiterhin können diese Polyole ganz oder teilweise durch Benzylalkohol ersetzt werden.

Als Tenside werden vorzugsweise eingesetzt Blockpolymere von Polyoxiethylen und Polyoxipropylen, wie z.B. Pluronic<sup>R</sup>, Polyoxyricinolfettsäureester, wie z.B. Cremophor<sup>R</sup>, Polysorbate, wie z.B. Tween<sup>R</sup>, Polyoxiethylenfettsäureester, wie z.B. Myrj<sup>R</sup>, Polyoxiethylenglycerinmonoester, wie z.B. verschiedene Typen aus der Tagat<sup>R</sup>-Reihe. Diese Tenside werden vorzugsweise in Mengen von 5 bis 15 Gew.-% bezogen auf die wirkstofffreie Mischung eingesetzt.

Als Co-Tenside werden vorzugsweise eingesetzt Partialglyceride von gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C6 bis C20. Derartige Produkte werden unter den Warenzeichen Inwitor<sup>R</sup>, Softigen<sup>R</sup>, Rilanit<sup>R</sup>, Tegomuls<sup>R</sup> und Capmul<sup>R</sup> vertrieben. Weiterhin sind geeignet acetylierte Partialglyceride, wie z.B. Myracet<sup>R</sup>, und Sorbitanfettsäureester, wie z.B. Produkte aus der Span<sup>R</sup>-Reihe. Diese Substanzen werden vorzugsweise in Mengen von 79 bis 90 Gew.-% eingesetzt.

Auf den Zusatz von Ethanol und/oder Wasser wird vorzugsweise ganz verzichtet. Dennoch sind geringe Mengen in diese Lösungsmittel zulässig, ohne das gute Ergebnis zu gefährden. Auf alle Fälle sollten die Mengen dieser Lösungsmittel nur unter 5 Gew.-% bzw. 10 Gew.-% bezogen auf das einphasige System vorhanden sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur oralen Anwendung in flüssigbefüllten Weichgelatine kapseln ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst wird in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser, und in an sich bekannter Weise in Gelatine kapseln abgefüllt wird.

Vorzugsweise wird dieses System hergestellt, indem die Komponenten in einem Rührwerksbehälter vorgemischt werden. In diesem fertigen Lösungsmittelsystem werden dann die jeweiligen pharmazeutischen Wirkstoffe gelöst. Diese Lösung wird vorzugsweise filtriert und entlüftet und dann in üblicher Weise in Weichgelatinekapseln eingetragen. Vorzugsweise kommt hierbei das Rotary-Die-Verfahren zur Anwendung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele und Vergleichsversuche näher erläutert.

Beispiel 1 (Placebolösung)

Benzylalkohol	5 %
Glycerol	5 %
mittelkettige Partialglyceride (Inwitor 988) <sup>R</sup>	80 %
Tween 80 <sup>R</sup>	10 %

Diese Mischung wird in an sich bekannter Weise zu Weichgelatine kapseln weiterverarbeitet. Die Kapseln sind physikalisch stabil. In Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit sind sie selbstemulgierend.

Vergleichsbeispiel 1

Benzylalkohol	5 %
Glycerol	5 %
mittelkettige Partialglyceride (Inwitor 988) <sup>R</sup>	35 %
Tween 80 <sup>R</sup>	55 %

Das Gemisch dieser Komponenten ergab bei der Einfüllung in Weichgelatine kapseln gravierende Produktionsprobleme. Es entstanden offene Kapseln infolge ungenügender Nahtbildung. In Kontakt mit wenig Wasser entsteht nur eine grobe Emulsion.

Beispiel 2

Dextromethorphan	10 %
Polyethylenglykol 400	6 %
Ethanol	4 %
Tegomuls <sup>R</sup>	75 %
Cremophor RH 40 <sup>R</sup>	5 %



Diese Mischung ließ sich in an sich bekannter Weise zu Weichgelatine kapseln verarbeiten. Es resultierten physikalisch stabile Kapseln, die in Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit selbstemulgierend sind.

#### Vergleichsbeispiel 2

Dextromethorphan	10 %
Polyethylenglykol 400	6 %
Ethanol	30 %
Tegomuls <sup>R</sup>	44 %
Cremophor RH 40 <sup>R</sup>	10 %

Bereits bei der Produktion von Weichgelatine kapseln aus dieser Lösung kam es zu einem Verlust von 20 % der eingesetzten Ethanolmenge. Bei der Trocknung der Weichgelatine kapseln wurde der Verlust von weiteren 35 % des eingesetzten Ethanols festgestellt.

Diese Kapseln mußten in Aluminium-Blister verpackt werden, um weiteren Gewichtsverlust zu vermeiden. Diese Verpackung gestattet es nicht, die Kapseln dem Verbraucher in der Weise anzubieten, daß er ohne Öffnung der Packung die klare transparente Wirkstofflösung sehen kann.

#### Beispiel 3

Indometacin	5 %
Inwitor 742 <sup>R</sup>	78 %
Tagat O <sub>2</sub>	7 %
Propandiol	10 %

Diese Mischung ließ sich problemlos zu Weichgelatine kapseln weiterverarbeiten. In Kontakt mit Gastrointestinalflüssigkeit kam es zur Ausbildung eines tyndallisierenden Systems.

Vergleichsbeispiel 3

Indometacin	5 %
Inwitor 742 <sup>R</sup>	43 %
Tagat O <sub>2</sub>	20 %
Propandiol	15 %
Wasser	17 %

Bei der Herstellung von Weichgelatine kapseln wurde nach der Trocknung eine massive Deformation insbesondere im Bereich der Kapselnaht festgestellt. Dies ist erklärbar dadurch, daß das im Füllgut enthaltende Wasser herausgetrocknet wird, so daß es zu einer Volumenkonzentration kommt, in deren Folge die Kapselhülle sich deformiert.

Bei der Abfüllung dieser Zubereitung in Hartgelatine kapseln kam es durch den Wasseranteil zunächst zu einem Erweichen der Kapselhülle, in deren Folge bei einem anschließenden Trocknungsprozeß die Kapseln entweder stark deformieren oder die Kapselwand sogar aufbricht und Füllgut austritt.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst vorliegt in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser.
2. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Polyolen 2,5 bis 12,5 Gew.-% beträgt.
3. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Tensiden 5 bis 15 Gew.-% beträgt.
4. Pharmazeutische Präparate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Co-Tensiden 79 bis 90 Gew.-% beträgt.
5. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur oralen Anwendung in flüssig befüllten Weichgelatine kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff gelöst wird in einem einphasigen System, enthaltend jeweils bezogen auf das wirkstofffreie System 1 bis 20 Gew.-% pharmazeutisch verträgliche Polyole und/oder Benzylalkohol, 1 bis 20 Gew.-% eines oder mehrerer Tenside, 79 bis 98 Gew.-% eines oder mehrerer Co-Tenside und weniger als 5 Gew.-% Ethanol und weniger als 10 Gew.-% Wasser, und in an sich bekannter Weise in Gelatine kapseln abgefüllt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Polyolen 2,5 bis 12,5 Gew.-% beträgt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Tensiden 5 bis 15 Gew.-% beträgt.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Co-Tensiden 79 bis 90 Gew.-% beträgt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/05281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 517 412 A (MERCK, SHARP AND DOHME) 9 December 1992 see claims 1,2,4,6,7,10,12 see page 3, line 45 - line 48 see page 5, line 1 - line 4 see page 6, line 19 - line 34 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 1997

Date of mailing of the international search report

26.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

### Information on patent family members

PCT/EP 96/05281

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/05281

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 517 412 A (MERCK, SHARP AND DOHME) 9. Dezember 1992 siehe Ansprüche 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12 siehe Seite 3, Zeile 45 - Zeile 48 siehe Seite 5, Zeile 1 - Zeile 4 siehe Seite 6, Zeile 19 - Zeile 34 -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26.03.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 96/05281

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)